

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. G. Petry

MARBURG

1967

THESIS

**Vergleichende histologische
und histochemische Untersuchungen
an der Bauchspeicheldrüse
des Siebenschläfers (glis glis L.)
während verschiedener
Funktionszustände im Sommer
und im Winterschlaf**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Heinz-Reinhard Keuser

aus Ratingen

Marburg 1967

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Petry

**Vergleichende histologische
und histochemische Untersuchungen
an der Bauchspeicheldrüse
des Siebenschläfers (glis glis L.)
während verschiedener
Funktionszustände im Sommer
und im Winterschlaf**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Heinz-Reinhard Keuser

aus Ratingen

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 29.8.1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med., Dr. med. dent. habil. H. Heuser

Referent: Prof. Dr. med. G. Petry

Correferent: Prof. Dr. med. G.W. Löhr

Meiner lieben Mutter in
Dankbarkeit gewidmet

Meiner lieben Mutter in
Dankbarkeit gewidmet

INHALTSÜBERSICHT

	<u>Seite</u>
Einleitung.....	1
Material und Methodik.....	2
Befunde: A. Histologie.....	5
B. Histochemie.....	14
Diskussion.....	27
Zusammenfassung.....	36
Literaturverzeichnis.....	37
Nachwort.....	47
Lebenslauf.....	48

Einleitung:

Das winterschlafende Tier bietet die einmalige Möglichkeit, Studien bei extremen äußeren Lebensbedingungen und den regulativen Reaktionen seitens des Organismus anzustellen.

HESS (1939) und EISENTRAUT (1953, 1956) halten den Winterschlaf für ein wärmeregulatorisches Problem; UBERALL (1934) spricht von einer zentralnervösen Steuerung. Die Einstellung auf den Minimalstoffwechsel erfolge dabei durch Rückmeldung über die sympathischen und parasympathischen Nervenfasern mit Herabsetzung der Herz- und Kreislauffunktionen (LANDAU, DAWE 1958, HERTER 1956, EISENTRAUT 1956, POCHE 1959). Entscheidenden Anteil an der Energieleistung und Wärmeproduktion wird dem Kohlehydratstoffwechsel zugesprochen. Eine Herabsetzung des Blutzuckers auf $\frac{1}{4}$ der Normalwerte bewirkt nach DISCHE, FLEISCHMANN und TREVANI (1931), EISENTRAUT (1956), DWORKIN, FINNEY (1927), RATHS (1961), JORDAN (1929) direkt das Eintreten des Schlafes. - Durch diese Beobachtungen gewinnt die Untersuchung des Inselgewebes im Pankreas besonderes Interesse. Da im Schlafzustand des Siebenschläfers eine Nahrungsaufnahme nicht stattfindet, wird auch die Funktion des exokrinen Pankreas zumindest reduziert sein. ODAR (1955) hat einige histologische Untersuchungen zu dieser Fragestellung durchgeführt. Sie sollen in dieser Arbeit erweitert und durch histochemische Untersuchungsmethoden am Insel- und exokrinen Pankreasgewebe ergänzt werden.

Material und Methodik:

Es wurde das Pankreasgewebe von sechs Siebenschläfern (*glis glis* L.) untersucht, darunter drei Wintertiere und drei Sommertiere. Die Tötung erfolgte durch Dekapitation. Die wichtigsten Daten sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

			Intrathorak.-T.	Gewicht
<u>Wintertiere:</u>				
s ₁	6. 3. 63	♂	3° C	145g
s ₂	7. 3. 63	♀	3° C	88g
s ₃	11. 3. 63	♀	9° C	120g
=====				
<u>Sommertiere:</u>				
s ₅	25. 6. 63	♂	36° C	130g
s ₆	21. 9. 63	♂	37° C	150g
s ₇	23.10. 64	♂	37° C	nicht gem.

Um vergleichbares Untersuchungsmaterial zu erhalten, wurden die Organe der Sommer- und Wintertiere unter gleichen Bedingungen behandelt. Das entnommene Gewebe wurde zum Teil sofort nach Anfertigung von Gefrierschnitten enzymhistochemisch untersucht. Die substrathistochemischen und histologischen Reaktionen erfolgten an fixiertem und in Paraffin eingebettetem Material.

Fixierungsgemische: Bouin, Carnoy, Formol-Calcium, Rossmann.

Die etwa 8µ dicken Paraffinschnitte der Sommer- und Wintertiere wurden in demselben Arbeitsgang gefärbt.

Färbemethoden:

Die Färbungen wurden nach ROMEIS (1948) durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin, Azan nach HEIDENHAIN, Eisenhämatoxylin nach HEIDENHAIN, Chromhämatoxylin-Phloxin nach GOMORI, Trichromfärbungen nach LADEWIG, MASSON-GOLDNER und GOLDNER-JERUSALEM, Aldehydfuchsin nach GOMORI.

Histochemische Methoden: nach PEARSE (1953)

a.) Substrathistochemie:

PAS-Alcianblau (Mucopolysaccharide) nach RUNGE, EBNER, LINDENSCHMIDT (1956) und Hyaluronidase-Verdauung.

Glykogendarstellung nach SHIMIZU und KUMAMOTO (1952) an Rossmann fixierten Präparaten und nach BOGUTH und WEISER an Carnoy fixiertem Material. Diastase-verdauungskontrolle.

Desoxyribosenukleinsäure (DNS) an Formol-Calcium fixierten Präparaten mit der Feulgen-Nuklearreaktion. Ribosenukleinsäure (RNS) nach KURNICK.

Lipoide: 10 μ dicke Cryostatschnitte mit Sudanschwarz-B nach LISON und mit Scharlachrot nach MICHAELIS."

b.) Enzymhistochemie:

Native, 10 μ dicke Cryostatschnitte mit dem jeweiligen Inkubationsmedium bei 37° C inkubiert.

Unspezifische alkalische Phosphatase:

Darstellung mit der Calcium-Cobalt-Methode nach GOMORI (1949) mit β -Glycerophosphat als Substrat ($p_H = 9,2$). Inkubationszeit: 30min.

Unspezifische saure Phosphatase:

Bleiphosphat-Methode nach GOMORI mit β -Glycerophosphat als Substrat ($p_H = 5,8$). Inkubationszeit: 45 min.

Adenosintriphosphatase (ATPase):

Calcium-Methode nach PADYCUCLA und HERMANN, ATP als Substrat ($p_H = 9,4$). Inkubationszeit: 15 min.

Succinodehydrogenase (SDH):

nach GOEBEL und PUCHTLER (1955) mit Tetrazoliumsalz-Nitro BT bei $p_H = 7,6$. Inkubationszeit: 60 min.

Unspezifische Esterasen:

Azofarbstoffmethode nach GOMORI (1952) mit Echtblausalz RR ($p_H = 7,4$). Inkubationszeit: 15 min.

BEFUNDE

Das Pankreas des Siebenschläfers ist ein verhältnismäßig kleines Organ. Der Pankreaskopf hat eine Dicke von etwa 0,5cm, die Organlänge beträgt 2 bis 2,5cm. Besonders im Winter ist die Bauchspeicheldrüse in viel Fett eingebettet. Meist finden sich neben dem Hauptorgan noch kleinere Drüsenpakete im Mesenterium des Darmes und gelegentlich im omentum maius.

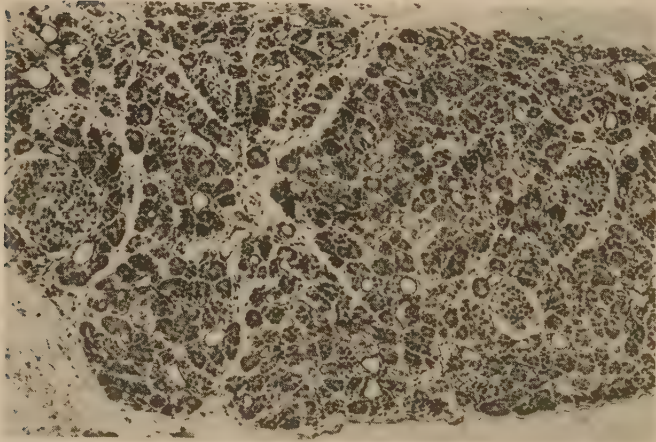
A. Histologie

Vergleichende Untersuchungen am exokrinen Pankreasgewebe im Sommer und Winter:

Makroskopisch sind die Organgrößen des Pankreas beim Sommertier und beim winterschlafenden Siebenschläfer etwa gleich. Die Lupenvergrößerung zeigt aber schon, daß das exokrine Gewebe im Winter reduziert zu sein scheint. Die Drüse ist im Sommer kompakter, im Winter erscheint sie aufgelockert. Breite Bindegewebsstraßen trennen Azini, Ausführungsgänge und Inseln im Winter voneinander. Das die Drüsenläppchen umgebende Fettgewebe ist vermehrt. Auch im Sommer sind die Azini von einer geschlossenen Bindegewebskapsel umgeben. Man sieht eine deutliche Läppchengliederung, jedoch sind die Bindegewebsfasern spärlicher. Außerdem fällt schon bei schwacher Vergrößerung auf, daß bei den meisten histologischen Darstellungsmethoden die Farbintensität in den Präparaten der Sommertiere größer ist als im Winter.

Die Endstücke sind im Sommer zwei- bis dreimal

größer als im Winter. Die einzelnen Zellen sind im Winter kleiner; dadurch erscheint das Gewebe kernreicher. Im Sommer sind die Zellen der Endstücke groß, aktiver und enthalten mehr Sekretgranula. Die kleinen Ausführungsgänge sind im Pankreasgewebe der Sommertiere meist geschlossen und mit Sekret gefüllt. Im Winter fallen diese Sekretrohre besser auf, sie sind leer und erscheinen dadurch weiter (Abb.1 und 2).



Wintertier

Rossmann fixiert, Hämatoxylin-Eosin

Vergrößerung: 140fach

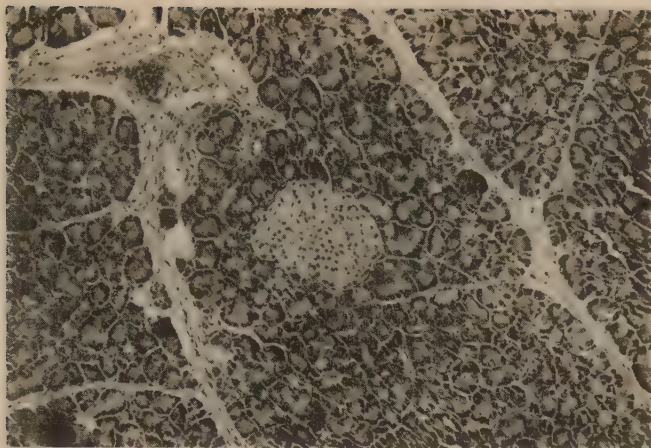


Abb.2

Sommertier

Bouin fixiert, Hämatoxylin-Eosin

Vergrößerung: 140fach

Bei den Präparaten, die mit Hämatoxylin angefärbt wurden, fällt im Sommer eine stärkere Basophilie der Zellen auf (Abb.3). Das basale Ergastoplasma

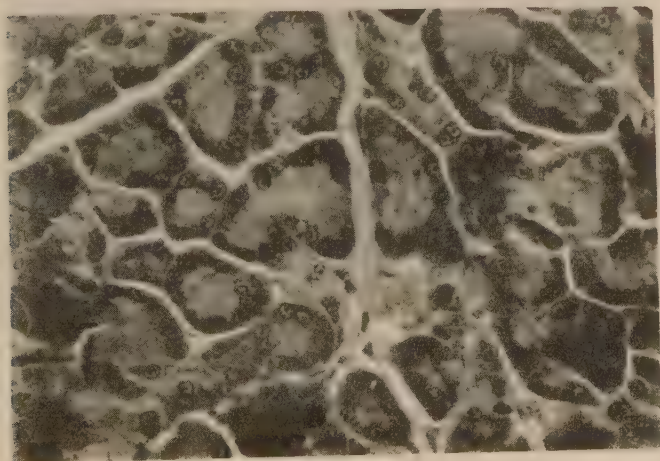


Abb.3 : Sommertier

Bouin fixiert, Trichromfärbung nach Ladewig

Vergrößerung: 560fach

zeichnet sich als dunkle basophile Zone ab. Einzelne Zellen erscheinen heller. Das mag zum Teil durch unterschiedliche Funktionsstadien bedingt sein, zumal sie in ihren apikalen Anteilen eine dichtere Granulierung besitzen. Diese ist bei den stärker basophil sich anfärbenden Zellen weniger ausgeprägt. Im Winter ist die Basophilie viel schwächer. Die Zellen weisen basal auch nur wenige Granula auf, apikal ist die Granulierung dichter. Im Sommer findet man häufig innerhalb der basophilen Zone - besonders bei Präparaten, die mit Formol-Calcium fixiert wurden - eine basale Streifung angedeutet. Im Winter wie im Sommer enthalten die Zellen der Endstücke unterschiedlich große Granula. (Vergleich: Abb. 4 und 5) Die Granuladichte ist im Sommer be-

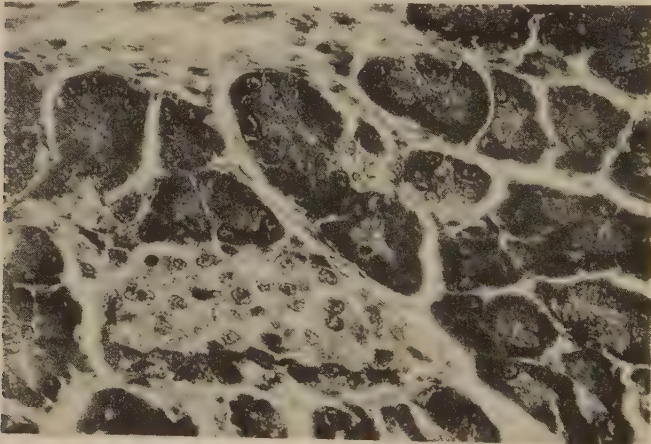


Abb. 4: Sommertier

Formol-Calcium fixiert, Trichromfärb. n. Ladewig
Vergrößerung: 560fach

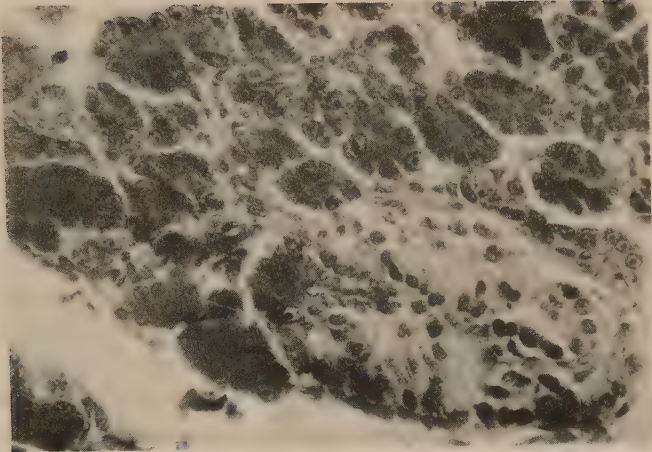


Abb. 5: Wintertier

Formol-Calcium fixiert, Trichromfärb. n. Ladewig
Vergrößerung: 560fach

deutend größer als im Winter und außerdem in allen Endstücken gleich stark. Im Winter wechseln granulaarme Azini mit anderen ab, die mehr Körnchen enthalten. Bei derselben histologischen Darstellungsmethode ist die Anfärbung der Zellgranula im Sommer und Winter nicht immer gleich.

Im Winter findet man einige Endstücke, deren Zellen zu zerfallen scheinen. Sie sind granulaarm und das Plasma weist Vakuolen auf. Die Zellkerne sind zum Teil größer als die der benachbarten Azini, zeigen eine lockere, uncharakteristische Chromatinstruktur und meist nur einen kleinen Nukleolus. Die Kernmembranen haben Eindellungen und Ausziehungen, wie man sie an pyknotischen Kernen beobachten kann. Die Kerne der anderen Endstücke sind gekennzeichnet

durch eine deutliche Chromatinstruktur und einen großen Nukleolus sowohl im Sommer als auch im Winterpankreas.

Die im interlobulären Bindegewebe vorkommenden Mastzellen lassen sich mit Aldehydfuchsin darstellen und scheinen im Winter vermehrt.

Befunde am Inselgewebe des Pankreas im Sommer und im Winter:

Entsprechend der am exokrinen Gewebe beschriebenen Bindegewebsvermehrung im Winter ist auch das Kapselbindegewebe hier stärker. Im Sommer sind es oft nur wenige Fasern. Manchmal hat man den Eindruck, als ob im Sommer die Bindegewebskapsel an einigen Stellen unterbrochen sei und ein Übergang von exokrinen Drüsengewebsanteilen in Inselgewebe stattfände (Abb. 6).

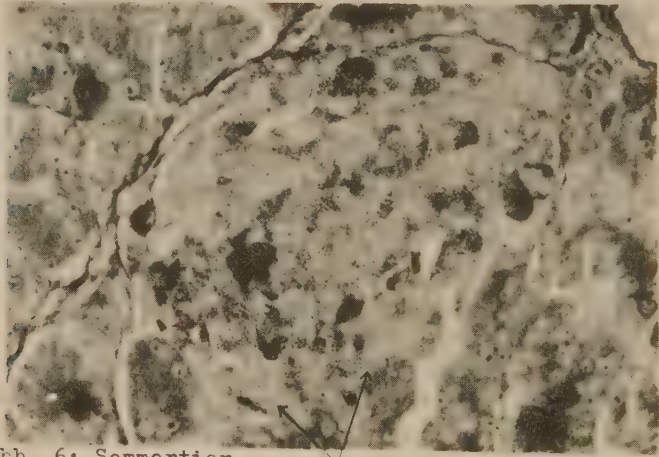


Abb. 6: Sommertier

Formol-Calcium fixiert, Aldehydfuchsin-Färbung
Vergrößerung: 560fach

Die Inseln fallen bei Aldehydfuchsin angefärbten Präparaten durch ihre blauen Granula schon bei Lupenvergrößerung auf. Diese Granulierung scheint im Winter stärker zu sein. Außerdem ist das Inselsystem beim winterschlafenden Tier hypertrophiert, (Vergleich: Abb. 7 und 8) Die einzelnen Zellen sind vergrößert und die Inselzahl vermehrt. Durchschnittlich sind die Inseln im Winter zwei- bis dreimal so groß wie im Sommer. Manchmal sieht man zwei große Inseln dicht nebeneinander nur durch einen Bindegewebsporn oder ein größeres Gefäß voneinander getrennt. In den Präparaten der Sommertiere beobachtet man neben den normalen Inseln noch kleinere endokrine Komplexe mit wenigen Zellen, die im Winter

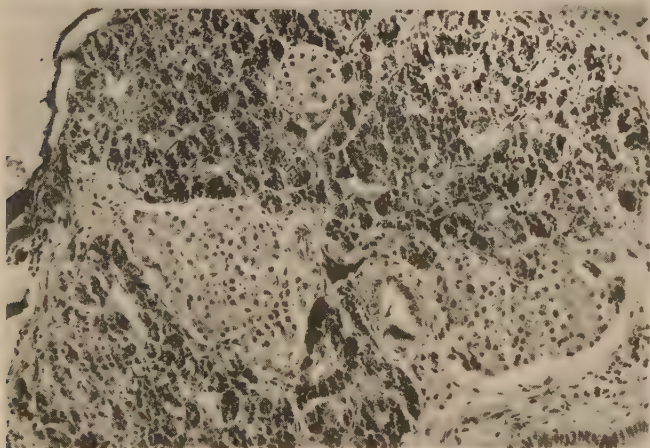


Abb.7 : Wintertier

Formol-Calcium fixiert, Eisenhämatoxylin n. Heidemann
Vergrößerung: 224fach

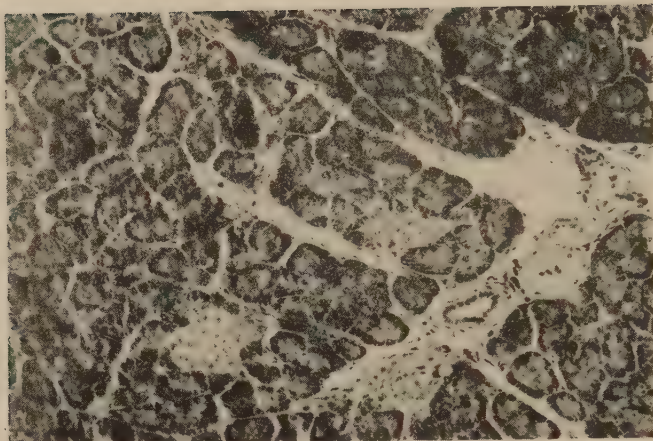


Abb. 8: Sommertier:

Carnoy fixiert, Trichromfärb. n. Masson-Goldner
Vergrößerung: 224fach

nicht auffallen und die die gleiche Granulierung aufweisen wie die Zellen der großen Inseln. Man findet im Sommer einzelne derartig granulierte Zellen auch innerhalb von Endstücken neben anderen Zellen, die im Winter und im Sommer mit Aldehydfuchsin mehr homogen blau-violett angefärbt sind.

Die Kerne zeigen keine Besonderheit. Sie enthalten im Sommer und Winter deutliche Nukleoli, die etwas kleiner sind als die des exokrinen Gewebes. Die Kerndichte erscheint im Winter etwas größer, wobei auffällt, daß die Inselzellen, die in der Nähe von Kapillaren liegen, polarisiert sind (FERNER 1952), d.h. der Granula tragende Zytoplasma-

teil liegt der Kapillare an, der Zellkern liegt kapillarfern.

Als Besonderheit sei noch erwähnt, daß in den Inselkernen des Sommerpankreas neben den Nukleolar- und Chromatinsubstanzen häufig auch kreisrunde Kernvakuolen gefunden wurden (Abb. 9). Sie

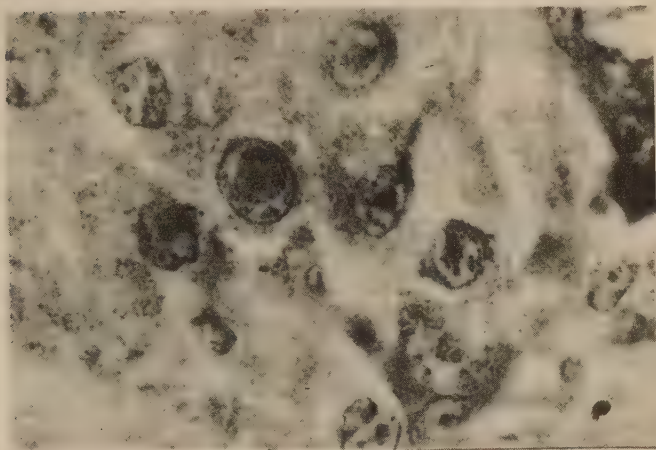


Abb. 9: Sommertier

Bouin fixiert, Chromalaun-Phloxin n. Gomori

Vergrößerung: 224ofach

liegen meist zentral und färben sich mit Chromalaun-Phloxin schwach blau-grau an. CREUTZFELD (1951, 1954) hat solche Zysten auch im Inselgewebe alter Hunde beobachtet.

B. Histochemie

Die histochemischen Befunde sollen vorweg
in einer Tabelle zusammengefaßt werden:

		INSELN		EXOKRINES PANKREAS				
		Kerne	Plasma	Kerne	Plasma	kleine Ausführgänge	große Ausführgänge	Gefäße
Glykogen	S	-	-	-	-	-	-	+
	W	-	-	-	(+)	(+)	+	++
PAS	S	+	+	++	++	++	++	++
	W	(+)	(+)	+	+	+	+	+
DNS	S	+		++		++	+	
	W	+		+		+	+	
RNS	S	+	(+)	++	++	+	(+)	(+)
	W	+	+	+	+	+	(+)	(+)
Scharl. Rot	S	-	(+)	-	(+)	-	-	-
	W	-	-	-	-	-	-	-
Sud. Schw. B	S	-	++	-	++	++	++	++
	W	-	-	-	(+)	-	-	-
Saure Phosphatase	S	+	++	+++	++	++	+	(+)
	W	-	-	-	-	-	-	-
Alkal. Phosphat.	S	-	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	++
	W	(+)	(+)	(+)	-	-	-	+
ATPase	S	(+)	+	(+)	++	++	++	+++
	W	(+)	++	(+)	+	+	+	+++
SDH	S	-	+	-	+	+	++	++
	W	-	-	-	-	-	-	-
Unspez. Esterasen	S	-	+	-	+	-	-	-
	W	-	++	-	(+)	-	-	-

Zeichenerklärung:

- = negativ
- (+) = sehr schwach positiv
- + = schwach positiv
- ++ = positiv
- +++ = stark positiv

Mit Hilfe histochemischer Methoden soll geprüft werden, ob Parallelen zu den am histologischen Bild erfaßten Funktionszuständen der Zellen bestehen.

1. Glykogendarstellung nach Shimizu und nach Boguth und Weiser

a. Sommertier:

Die exokrinen wie endokrinen Pankreasanteile lassen im Sommer kein Glykogen erkennen. Lediglich die großen Gefäße und das das Organ umgebende Fettgewebe zeigen eine positive Reaktion.

b. Wintertier:

Die Inseln sind auch im Winter als glykogen-negativ zu bezeichnen. Das exokrine Gewebe zeigt vereinzelt eine positive Reaktion in den Endstücken. Sie ist aber unregelmäßig. In den kleineren und größeren Ausführungsgängen beobachtet man eine schwach positive Reaktion, während das hohe Zylinderepithel der großen Sekretrohre viel Glykogen enthält. Die großen Blutgefäße haben wohl in der glatten Muskulatur schollige und körnige Glykogensubstanzen. Auch die Kapillaren sind positiv.

2. PAS-Alcianblau (Mucopolysaccharide)

a. Sommertier:

Die grüne Tönung gibt die niedermolekularen Polypeptide, Mucopolysaccharide und Nukleinsäuren wieder. Wir finden sie in den Kernen und perinukleär im Zytoplasma des exokrinen Gewebes, schwächer im Zytoplasma der Inselzellen und im Bindegewebe. Außerdem kommen im Zellplasma der Inseln und des exokrinen Gewebes saure Mucopolysaccharide in blau-

violetter Farbe und rot dargestellte Polysaccharide vor. Letztere finden sich auch in den Kapillaren, den großen Gefäßen und im Bindegewebe. Die Hyaluronidase-Verdauung bringt wenig Änderung; es kann sein, daß durch die Abnahme der blau-grünen Farbkomponente die Polysaccharide besser hervortreten. Insgesamt ist die Reaktion nicht sehr stark.

b. Wintertier:

Die Verteilung der Substanzen ist im Winter die gleiche wie im Sommer. Die Reaktion scheint allgemein noch schwächer zu sein. Im Bindegewebe fallen gehäuft Zellen mit blaugrünen Granula auf, bei denen es sich möglicherweise um Heparin bildende Mastzellen handelt.

3. DNS nach Feulgen

a. Sommertier:

Die Chromatinsubstanz der Zellkerne ist in allen Gewebsanteilen des Pankreas gut dargestellt. Die Kerne der exokrinen Zellen enthalten die meisten DNS-positiven Substanzen. Sie sind jedoch nicht alle gleich stark positiv. Kleine Ausführungsgänge kann man vom exokrinen Gewebe kaum unterscheiden. Die Kerne der großen Sekretrohre sind schwächer positiv. Im Inselgewebe zeigen sie eine weniger starke Reaktion als in denen des exokrinen Gewebes.

b. Wintertier:

Insgesamt ist das Gewebe des Wintertieres schwächer dargestellt als im Sommer. Die Kerne scheinen weniger DNS-positive Chromatinsubstanz zu haben. Man findet außerdem im exokrinen Gewebe

Endstücke, die sehr schwach DNS-positive Kerne enthalten. Diese Kerne weisen eine unterschiedliche Form und Größe auf. Sie erinnern - wie schon vorher beschrieben - an pyknotische Kerne untergehenden Gewebes.

Die Kerne der Inseln sind im Winter nicht schwächer als die des exokrinen Gewebes. In manchen Inseln scheinen die Kerne mehr DNS zu enthalten als im Sommer.

4. RNS nach KURNICK

a. Sommertier (Abb. 10):

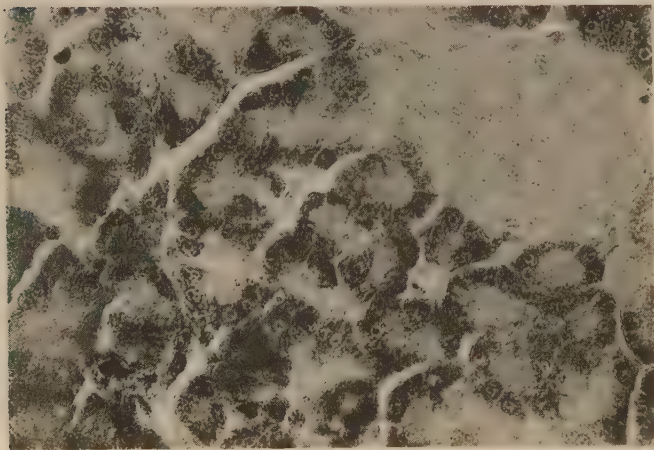


Abb. 10 : Sommertier

Carnoy fixiert, RNS nach KURNICK

Vergrößerung: 560fach

Die Zellkerne der Inseln und des exokrinen Pankreas haben einen RNS-positiven Nukleolus. Daneben findet man besonders im exkretorischen Anteil oft noch weitere RNS-Granula im Zellkern. Das Inselzellplasma enthält nur wenig RNS. Die Reaktion ist im Zytoplasma der Azini stärker als in den Inseln. Die RNS konzentriert sich in den Endstücken insbesondere an den basalen Zellabschnitten. Die großen Ausführungsgänge sind nur schwach positiv.

b. Wintertier:

Im Winter findet man eine ungleichmäßige Verteilung der RNS in den Endstücken. Die Reaktion ist meist viel schwächer als im Sommer. Im Zytoplasma der Inselzellen scheint die Reaktion oft etwas stärker hervorzutreten. In den Zellkernen treten wieder regelmäßig RNS-positive Nukleoli auf. Die Ausführungsgänge und Gefäße enthalten nur wenig RNS.

5. Scharlach-Rot

Nur im Pankreas des wachen Tieres zeigt sich eine schwache Reaktion. Im exokrinen Gewebe liegen in den Zellen vereinzelt gröbere Fettkörnchen. In den Inseln kann man mehrere ganz feine Fetttüpfel pro Zelle ausmachen.

6. Sudanschwarz-B

a. Sommertier:

Im Sommer sind feine Körnchen, die mit Sudanschwarz-B reagiert haben, in den Inseln und in den Zellen des exokrinen Gewebes dargestellt.

Im exokrinen Anteil sieht man mehr Granula als bei der vorherigen Reaktion.

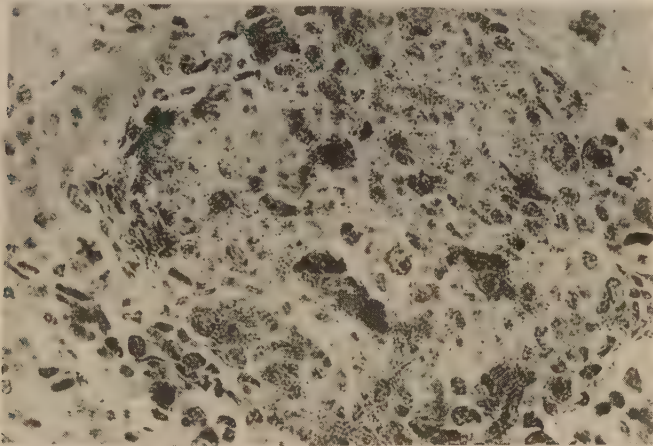
b. Wintertier:

Man sieht im exokrinen Pankreas Spuren feinsten Sudanschwarz-positiver Körnchen. Sie sind kleiner als im Sommer; die Inseln haben nicht reagiert.

7. Saure Phosphatase

a. Sommertier (Abb.11 und 12)

Die Kerne der Inseln sind unterschiedlich schwach positiv; Nukleoli, Chromatin und Kernmem-



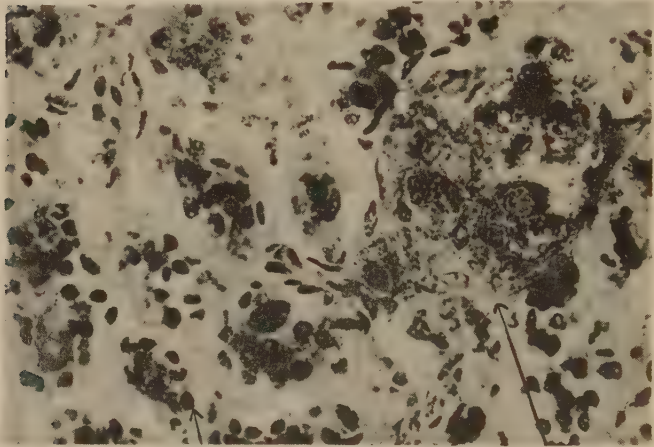
Insel vergrößert

Abb.11: Sommertier

Cryostatschnitt; Saure Phosphatase

Vergrößerung: 560fach

bran kann man gut differenzieren. Das Zytoplasma der Inselzellen zeigt positive Granula, vielleicht sogar etwas mehr als das exokrine Gewebe. Die einzelnen Inselzellen untereinander haben aber unterschiedlich stark reagiert.



positive Kerne des exokr. Gew.

Insel

Abb. 12: Sommertier

Cryostatschnitt; Saure Phosphatase

Vergrößerung: 440fach

Im exokrinen Gewebe fallen die intensiv positiven Kerne auf, stärker als die Kerne der Inselzellen. Perinukleär liegt eine inaktive Zone, daran anschließend häufen sich nach apikal Phosphatase-positive Granula verschiedener Größe. Die Zellbasen sind nur wenig aktiv; kleine Ausführungsgänge sind von den Endstücken in der Intensität

kaum zu unterscheiden, große Ausführgänge lassen nur geringe, Gefäße sehr schwache Phosphatase-Aktivität erkennen.

b. Wintertier:

In allen Geweben war die Reaktion eindeutig negativ.

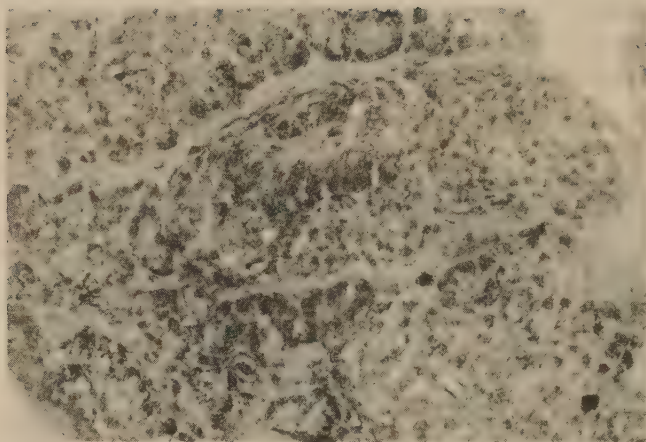
8. Alkalische Phosphatase

a. Sommertier

Die Inseln sind bis auf vereinzelt positive Substanzen in den Kernen und wenige Granula im Plasma nicht auffällig. In den Endstücken zeigen die Zellbasen eine schwach positive Reaktion, die wiederum den basophilen Zellabschnitten entspricht, sich also wahrscheinlich insbesondere auf die Mitochondrien bezieht. Die übrigen Zytoplasmaanteile sind negativ. Das auffälligste Bild bieten die stark positiven Kapillaren und die Aktivität der größeren Gefäße.

b. Wintertier (Abb. 13):

Die Reaktion ist hier insgesamt schwächer als bei den Sommertieren. Nur die Kerne sowohl des exokrinen als auch des endokrinen Gewebes sind schwach positiv. Gelegentlich findet man einige positive Granula im Plasma einzelner Inselzellen. Auch die Gefäße sind nicht so stark dargestellt.



Insel

Abb. 13: Wintertier

Cryostatschnitt; Alkalische Phosphatase

Vergrößerung: 350fach

9. Adenosin-Triphosphatase

a. Sommertier (Abb.14)

Die ATPase-Aktivität ist in den Inseln und dem exokrinen Gewebe etwa gleich stark. Von den Inselkernen zeigen nur die Nukleoli eine schwach positive Reaktion; das Inselzellplasma weist feine positive Granula und zum Teil homogene Verteilung der ATPase-Aktivität auf.

Im exokrinen Gewebe fällt die stärkere Aktivität der Nukleoli und des basalen Zytoplasmas auf. An der Zellbasis sind feine Granula dicht gelagert, nach apikal wird das Plasma heller. Hier

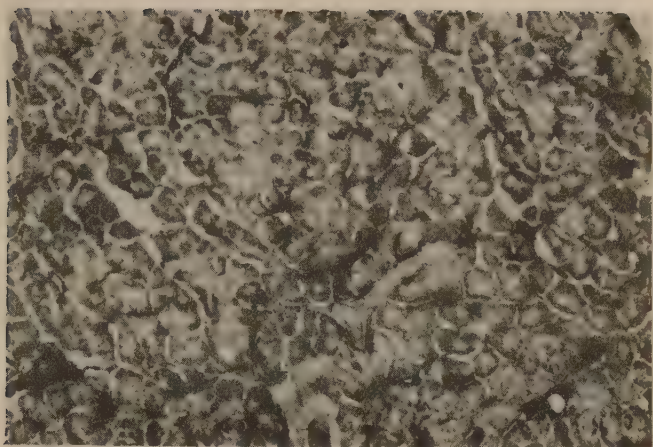
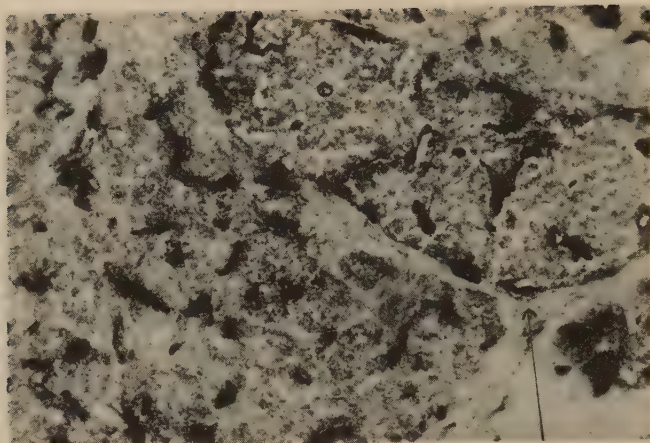


Abb. 14: Sommertier
Cryostatschnitt, ATPase
Vergrößerung: 112fach

findet man auch Vakuolen. Die Ausführungsgänge sind von den Endstücken nicht different. Besonders auffällig ist die ATPase-Intensität der größeren Gefäße und der Kapillaren.

b. Wintertier (Abb. 15):

Die ATPase-Aktivität scheint in den Inseln des Winterpankreas etwas stärker zu sein als im Sommer. Die Granula der Inselzellen liegen dichter und sind zum Teil größer. Außerdem findet man Zellen, die reich an Granula sind - besonders in Kapillarnähe - neben anderen, die granulaarm erscheinen. Von den Kernen sind nur die Nukleoli positiv. Insgesamt heben sich die Inseln durch ihre



Insel

Abb. 15: Wintertier
Cryostatschnitt; ATPase
Vergrößerung: 286fach

Aktivität im Gegensatz zum Sommer vom exokrinen Gewebe deutlicher als dort ab. Die ATPase-positiven Kapillaren der Inseln scheinen im Winter vermehrt.

In den Zellen des exokrinen Gewebes erscheinen die ATPase-positiven Granula aufgelockerter, nicht so dicht gelagert, die Reaktion allgemein etwas schwächer als im Sommer. Die basale Anhäufung der Granula ist viel weniger ausgeprägt. An den Nukleoli der Zellkerne und Kernmembranen schlägt sich eine leicht positive Reaktion nieder.

Große Gefäße und Kapillaren haben die gleiche Aktivität wie im Pankreas des winterschlafenden Tieres.

10. Succinodehydrogenase

a. Sommertier (Abb. 16):

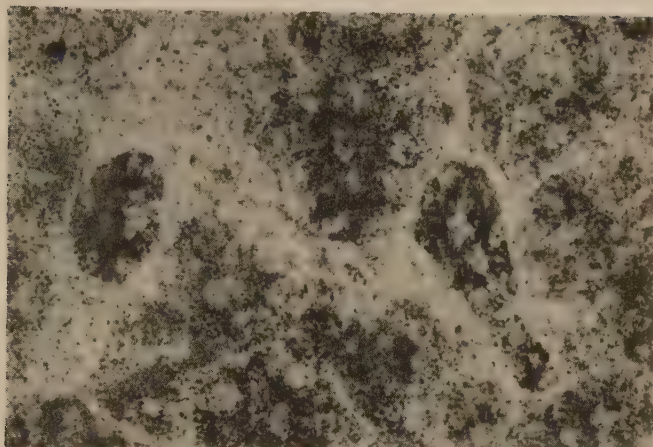


Abb. 16: Sommertier

Cryostatschnitt; Succinodehydrogenase

Vergrößerung: 896fach

Oberflächlich betrachtet scheinen die Inseln eine etwas höhere Aktivität zu entwickeln als das exokrine Pankreas. Wahrscheinlich unterliegt man aber zum Teil insofern einer Täuschung, als die großen braunen Kugeln, die unregelmäßig im Gewebe zerstreut liegen, sicher Artefakte darstellen. Es handelt sich um Tetrazoliumkristalle einschließende Lipoidtropfen. Man darf zur Beurteilung nur die blau-violetten Granula heranziehen, die man im Zytoplasma der Zelle findet.- Die Kerne sind negativ; auffällige Unterschiede im Vergleich der Zellen untereinander sind nicht anzugeben.

Die blau-violetten SDH-positiven Körner liegen im

exokrinen Gewebe perinukleär und lassen den negativen Kern in ihrem Zentrum liegen. Die Granula liegen zum Teil regellos verstreut, zum Teil scheinen sie an der Zellbasis mehr in Reihen geordnet. Aktivitätsunterschiede in den einzelnen Endstücken kommen nicht zur Darstellung. Die kleinen Ausführungsgänge heben sich nicht vom übrigen Gewebe ab. Die großen Ausführungsgänge zeigen eine etwas stärkere SDH-Aktivität. Die großen Gefäße fallen durch ihre deutlich SDH-positive glatte Muskulatur auf.

b. Wintertier:

Im Winter zeigt das Pankreasgewebe keine positive Reaktion.

11. Unspezifische Esterasen

a. Sommertier:

In den Inseln findet man Esterase-aktive Granula in ähnlicher Verteilung wie die SDH-positiven Körnchen. Sie sind aber vielfach grobkörniger als die SDH-aktiven Granula und regelmäßig verteilt. Die Kerne sind negativ. Die Reaktion ist insgesamt schwach. Das exokrine Gewebe trägt an den Zellbasen feine Esterase-positive Körnchen.

b. Wintertier:

Für die Inseln im Pankreas des winterschlafenden Tieres gilt dasselbe wie im Sommer. Die Aktivität scheint etwas stärker; ebenso tragen die Endstücke wenige über die Zellen verteilte Esterase-positive Granula. Soweit darstellbar ist die Reaktion hier etwas schwächer als im Sommer. Die Ausführungsgänge sind negativ.

DISKUSSION

Der Winterschlaf kann für den Siebenschläfer als eine - wenn auch physiologische - Stresssituation aufgefaßt werden. Der gesamte Stoffwechsel muß hierbei einen entscheidenden Wandel erfahren. Die Organfunktionen, die für die Existenz des Sommertieres verantwortlich sind, werden soweit reduziert, daß dem Tier noch eine lebensnotwendige Mindeststoffwechsellage gesichert ist.

Auch für das Pankreas bedeutet das eine Verlagerung der Stoffwechselaktivitäten des exokrinen Gewebes und der Inseln vom Sommer in den winterlichen Schlafzustand: Das im Sommer aktive, Verdauungsfermente produzierende, exokrine Gewebe schrumpft scheinbar. Seine Aufgaben werden durch das fehlende Nahrungsangebot sicher weitgehend eingeschränkt. Die Zellen werden kleiner, dadurch erscheint das Gewebe kernreicher. Diese Reduktion hängt wohl damit zusammen, daß das Sekretin fehlt und damit auch der Anreiz, neues Exkret bereitzustellen. Die Zelle produziert nur noch soviel, daß sie jederzeit sekretionsbereit ist. Sie befindet sich in einem Ruhestadium. Die Granula der Zellen unterscheiden sich in der Anfärbbarkeit durch histologische Darstellungsmethoden und in der Menge von denen des Sommerpankreas. Die Zellen des exokrinen Gewebes im Sommer sind größer, haben eine viel höhere Granuladichte und zeigen die paranukleäre Basophilie, was auf einen aktiveren Funktionszustand der Zellen im Sommer hinweist. Diesen Befund konnte SCHMIDT (1959) auch an der Glandula parotis des Sieben-

schlängers erheben. Die unterschiedliche Anfärbbarkeit der Eiweißgranula im Sommer und Winter läßt vermuten, daß im Winter die Zusammensetzung der Granula eine andere ist als im Sommer; wahrscheinlich handelt es sich um Vorstufen der von der aktiven Drüse im Sommer gebildeten Enzyme. Die an den Geweben im Winter schwache, im Sommer aber starke Basophilie der Zellen, deutet auf die Proteinsynthese im Sommerpankreas hin, die ja in den basalen Zellabschnitten unter Vermittlung der RNS des Kernes stattfindet. WARSHAWSKY, LEBLOND und DROZ (1963) haben an Pankreasgewebe die Vorgänge der Proteinsynthese untersucht. Häufig konnten gerade an den Kernen des exokrinen Sommerpankreas Vorgänge beobachtet werden, wie sie ALTMANN (1952, 1955) und MENY (1952) als RNS-Extrusion aus dem Zellkern beschrieben haben.- Für die geringe Aktivität im Winter spricht weiterhin der Befund, daß die Granula in den Endstücken nicht gleichmäßig verteilt sind. Es gibt Azini, die nur sehr wenige Eiweißkörnchen enthalten und andere, die stärker beschickt sind. Einige Azini atrophieren. Ihre Zellen gehen zugrunde.

In den Sommerpräparaten sind die kleinen Ausführungsgänge sekretgefüllt, so daß man sie von den Endstücken kaum unterscheiden kann, während im Winter die weiten und leeren Sekretrohre darauf hinweisen, daß die Drüse keine Verdauungsfermente produziert.

Das vermehrte interazinäre und interlobuläre Bindegewebe bildet ein starkes Netz, in das das Drüsengewebe eingelassen ist. In den Bindegewebszwicken fallen im Winter vermehrt Zellen auf, bei

denen es sich wohl um Heparin produzierende Mastzellen handelt. Möglicherweise werden sie benötigt um die Gerinnbarkeit des Blutes im Winter herabzusetzen - wie SOUMALAINEN und HÄRMA (1951) es vermuteten, die vermehrt Heparinozyten beim Igel fanden - denn Atemfrequenz, Herzschlagfrequenz, dadurch Herzminutenvolumen und Blutdruck sind im Schlafzustand auf ein Minimum gesunken (LANDAU, DAWE 1958, HERTER 1956, u. a.).

Nach den erhobenen Befunden gibt es Anhaltspunkte dafür, daß eine Umwandlung von Zellen exokrinen Gewebes in Inselzellen erfolgen könnte. Ähnliche Befunde wurden von TSCHASSOWNIKOW (1934) bei Axolotl, FERNER u. STOCKENIUS (1951) beim Meerschweinchen, CREUTZFELD (1951) beim Hund und ODAR (1955) beim Siebenschläfer erhoben. Die neben diesen Zellen im exokrinen Pankreas des Sommertieres auftretenden kleinen endokrinen Zellkomplexe beschreibt SEEHOLZER (1953) ebenfalls bei der Albinoratte im Stoffwechselstress. Diese Befunde zusammen mit der beobachteten Inselhypertrophie und der starken Granulierung der Inselzellen im Winter, wie sie besonders durch die Aldehyd-Fuchsin-Färbung dargestellt werden konnte, legen den Gedanken nahe, daß der Insel im Pankreas beim Winterschlaf besondere Bedeutung zukommt. Im Gegensatz zum wenig aktiven exkretorischen Gewebe scheint die Funktion der Inseln im Winter gesteigert. Vielleicht ist die Insulinproduktion sowohl für die Erhaltung einer *vita minima* über den Glucose- und Fettstoffwechsel als auch für den Schlafzustand verantwortlich.- ODAR (1955) fand eine Verschiebung der A:B-Zellen-Relation

zugunsten der B-Zellen im Winter beim Siebenschläfer. SOUMALAINEN (1944) bestätigt das gleiche für das Igelpankreas. Die durch Inselvermehrung und Inselhypertrophie bei Vermehrung der B-Zellen entstandene Insulinflut und die davon abhängige Hypoglykämie (SOUMALAINEN 1938, 1950, 1952, FERDMANN, FEINSCHMIDT 1932) ist nur eine der Ursachen für den Winterschlaf, die von LYMAN und CHATFIELD (1955) gegeneinander abgewogen werden.- Der Blutzucker fällt bis auf $1/4$ seines Normalwertes im Sommer, und die Hypoglykämie bewirkt dann direkt das Eintreten des Schlafes, wie KAYSER (1940), DISCHE, FLEISCHMANN, TREVANI (1931), RATHS (1961), JORDAN (1929), HERTER (1956), EISENTRAUT (1956), DWORKIN und FINNEY (1927) an verschiedenen Tieren zeigen konnten. Auch andere Autoren, wie SOUMALAINEN und PETRI (1952) beim Igel und BIERRY u. KOLLMANN (1928) beim Murmeltier, konnten zeigen, daß im Sommer der Blutzucker viel höher liegt als im Winter bei gleichzeitiger Inselhypertrophie.- Nicht nur die Inseln des Pankreas sind wahrscheinlich für den Winterschlaf verantwortlich, sondern ein Synergismus exogener, zentralnervöser und endokriner Funktionen führen zur Lethargie im Winter. MOGLER (1958) stellt nach Untersuchungen am Goldhamster fest, daß der Schlafzustand vom Zustand der innersekretorischen Organe abhängig ist. SOUMALAINEN (1938), EISENTRAUT (1956) beschreiben die geringe Aktivität des Nebennierenmarks bei schlafenden Hibernatoren; das Adrenalin, das durch Aktivierung der Phosphorylase die Glykolyse bewirkt und in bezug auf den Blutzucker einen Antagonisten des Insulins darstellt,

erreicht danach die niedrigsten Werte im Winter. Die Glykolyse scheint im Schlaf zu stagnieren. Aus Berechnungen des R.Q. $\hat{=}$ 0,7 im Winter (JORDAN 1929, EISENTRAUT 1953, 1956, MOKRASCH, GRADY, GRISOLA 1960, KAYSER 1940, 1950) und der Bestimmung der Stickstoffausscheidung im Harn (JORDAN 1929) geht hervor, daß die Hibernatoren von ihrem eigenen Fett leben, das im Sommer gespeichert wurde. Dafür sprechen auch die größeren Fetteinlagerungen im Winterpankreas des Siebenschläfers. Glucose wird im Winter wohl nur wenig verbrannt. Sie kann in der Skelett- und Herzmuskulatur gespeichert werden, während das Leberglykogen keine wesentliche Verschiebung erfährt (VAUGHAM, HANON 1961, ZIMNY, GREGORY 1958 an ground squirrels). Im Pankreas des Siebenschläfers wird praktisch kein Glykogen gespeichert; allerdings stimmt meine Beobachtung, daß in den kleinen Ausführungsgängen und besonders in den apikalen Zellabschnitten der großen Sekretrohre im Winter Glykogen nachweisbar ist, mit den Ergebnissen überein, die SCHMIDT (1959) an der Speicheldrüse des Siebenschläfers gewann. Im Sommer tragen auch die Ausführungsepithelien kein Glykogen. SCHMIDT bringt die Glykogenspeicherung in den Ausführungsgängen im Winter mit der sonstigen Inaktivität der Zellen in Verbindung. Da kein Glykogen verbrannt werde, könne die Zelle es speichern. Für die Inaktivität dieser Epithelzellen im Pankreas spricht der Befund, daß die Phosphatasen, die Succinodehydrogenase und die Unspezifischen Esterasen negativ, die ATPase nur schwach positiv, sind. Bei und nach dem Erwachen geht das Speicherglykogen durch explosionsartige Glykolyse unter ho-

her Adrenalinausschüttung verloren (HERTER 1956, SOUMALAINEN 1935, 1944, ZIMNY, GREGORY 1958). Dafür spricht wohl auch das starke Ansteigen der ATPase und der SDH im Sommerpankreas des Siebenschläfers, da diese Fermente im KH-Stoffwechsel eine entscheidende Rolle spielen.

Die histochemischen Untersuchungen bestätigen weitgehend die Ergebnisse, wie sie durch morphologische Befunde am Pankreas des Siebenschläfers aufgezeigt werden konnten. Die durch die Feulgenreaktion im Winter schwächer dargestellten Kerne des exokrinen Gewebes und der geringe Gehalt der Zellen an RNS verdeutlichen die geringe Kernaktivität im Winter. Im Sommer ist die DNS des Kernes viel deutlicher. Die RNS findet sich in einem großen oder manchmal zwei Kernkörperchen, außerdem im Gegensatz zum Winter paranukleär, in den basalen Zellabschnitten am Ort der Proteinsynthese. Auch die PAS-Reaktion zeigt vermehrt Mucopolysaccharide und Nukleinsäuren im exokrinen Sommerpankreas. In den Inseln sind die RNS und DNS im Winter nicht schwächer dargestellt als in den Sommerpräparaten, sondern meist etwas stärker. Das unterstreicht die Wichtigkeit der Inselzellfunktion für den Gesamtstoffwechsel im Winter.

Die Phosphatasen haben ihre Hauptaufgabe im KH-Stoffwechsel, außerdem - wie die ATPase und SDH - bei der Eiweißbildung jeder Zelle, die im Ergastoplasma, in den Mitochondrien und an den Ribosomen stattfindet (KARLSON 1961). Die Mitochondrien sind nach KARLSON (1961) reich an Lipiden. Vielleicht deutet die stärkere Lipoiddarstellung im exokrinen

Gewebe des Sommerpankreas auf eine stärkere Aktivität dieser submikroskopischen Zellorganellen hin. Auch PARVIS und FORNI (1962) fanden elektronenmikroskopisch lipoidhaltige Partikel im Zentrum des Ergastoplasmas bei sezernierendem Pankreasgewebe. Daraus wäre die höhere Aktivität der unspezifischen Esterasen zu verstehen, die in den Inseln im Winter stärker nachweisbar sind. Gleichzeitig könnte die Reaktion auch auf die Bildung der Pankreaslipase im Sommer, die ja zu den Esterasen gehört (LEUTHARDT 1961), hinweisen.- WARSHAWSKY, LEBLOND, DROZ (1963), LUCIEN, CARO (1961) durch elektronenmikroskopische Untersuchungen, HRUBAN, SWIFT und WISSLER (1962), aber auch schon SLUITER (1944), RIES (1925), HIRSCH (1932) durch Lebendbeobachtung der Granularestitution am Pankreas, haben das ergastoplasmatische Retikulum, die Mitochondrien und die Ribosomen als Zellbestandteile angesehen, die entscheidenden Anteil an der Bildung der Enzymproteine des Pankreas haben. Nach den Unterschieden, die durch histologische und histochemische Darstellung am exokrinen Pankreas des Siebenschläfers im Winter und Sommer auftreten, scheinen in diesen Zellstrukturen im Winter große Veränderungen stattgefunden zu haben, die man elektronenoptisch verifizieren müßte. In enger Beziehung zu diesen Plasmaaktivitäten im Sommer stehen die beschriebenen Veränderungen der Kernaktivitäten. Aus dem Kern wird offensichtlich RNS ausgeschleust, die sich im perinukleären Ergastoplasma an den Ribosomen niederschlägt, um hier die Enzymsynthese zu induzieren. Diese Theorien sind mannigfach von

Autoren untersucht und durch markierte Aminosäuren, neuerdings durch die Elektronenmikroskopie aufgeschlüsselt worden. Insbesondere ALTMANN, MENY (1952), BÜCHNER, OEHLERT, NOLTENIUS (1963), CLARK (1960), DITTUS (1940), DOLLEY (1925), PERRY, ERRERA (1960), FRESKO, MARSHAK (1953), HARRIS (1959), STÖCKER, MAURER, ALTMANN (1961), KOBURG (1961), KONOPKA (1931), KOBURG, SCHULTZE (1961), SANDRITTER (1961) haben sich mit diesen Fragen durch Experimente an den verschiedensten Organen von Säugetieren beschäftigt. ALTMANN (1952) und STÖCKER (1961, 1962, 1963) haben die vom Kern her induzierte Enzymsynthese als Funktionsformwechsel bezeichnet und die Vorgänge beschrieben, die wir auch am Zellkern des Sommerpankreas beobachten können.

Die alkalische und saure Phosphatase haben im glykogenarmen Inselgewebe nicht ihren Hauptsitz. Das bestätigen HELLERSTRÖM (1963), BJORKMANN, HELLMANN, ROTHMANN (1963) durch ihre Untersuchungen am Pankreas der Ente und des Pferdes. Vielleicht handelt es sich bei der sehr schwachen Darstellung der alkalischen Phosphatase in den Inseln um A-Zellen, wie NOBACH, MONTAGNA (1947), DEMPSEY (1948) eine stärkere Aktivität der alkalischen Phosphatase in den für die Glykolyse verantwortlichen A-Zellen beobachteten als in den B-Zellen. Da die Phosphatasen die im Intermediärstoffwechsel als Zwischenprodukte auftretenden Phosphorsäureester spalten, ist es verständlich, daß sie sich wieder an den basalen Zellabschnitten des exokrinen Gewebes im Sommer und in den Zellkernen konzentrieren. Im Winter findet man auch wohl deshalb keine Aktivität der alkalischen

Phosphatase im Plasma des exkretorischen Anteils der Drüse, sondern nur eine schwache Reaktion der Inseln und der Zellkerne des gesamten Pankreas. Die SDH und die ATPase, die in der Atmungskette und in dem Zitratzyklus, der in den Mitochondrien lokalisiert ist, eingebaut sind, können daher nur in einem dauernd Sekret produzierenden Gewebe gut nachgewiesen werden. Sie entfalten ihre größte Aktivität in den Zellen des Sommerpankreas. Die SDH zeigt ihre stärkste Reaktion in den großen Ausführungsgängen und Gefäßen und die etwas schwächere im exokrinen Gewebe und in den Inseln, während die Reaktion im Winter negativ ist. Diese Beobachtungen werden gestützt durch Ergebnisse von HELLMANN und HELLERSTRÖM (1962) am Mausepankreas und HELLERSTRÖM (1963), der am Pankreas der Ente auch die Hauptaktivität der SDH in den Zellen um die Kapillärwände des exokrinen Gewebes fand.- Die ATPase wird im Sommer am stärksten in den Zellen des exokrinen Gewebes nachgewiesen, während im Winter die Inseln die größere Aktivität aufweisen.

Die starke Reaktion der alkalischen Phosphatase, ATPase und SDH an den Gefäßen im Pankreas des wachen und schlafenden Siebenschläfers und die an Hand der ATPase-Reaktion vermutete Kapillarenvermehrung in den Inseln des Winterpankreas scheinen auf die große Bedeutung der guten Ernährung des Pankreas für die Funktionstüchtigkeit des Gewebes einerseits, sowie der humoralen Steuerung der Funktionsvorgänge und der Aufnahme endokriner Stoffe durch die aktive Gefäßzelle andererseits, hinzuweisen.

ZUSAMMENFASSUNG:

Es wurde das Pankreas von Siebenschläfern (glis, glis L.) an Präparaten, die in Paraffin eingebettet waren, histologisch und substrathistochemisch untersucht; an Cryostatschnitten wurden enzymhistochemische Untersuchungen durchgeführt.

Bei vergleichenden Untersuchungen am Winter- und Sommerpankreas wurde durch histologische Methoden festgestellt, daß das exokrine Pankreasgewebe des Siebenschläfers im Winter inaktiv ist und zu schrumpfen scheint, während es im Sommer eine hohe Aktivität aufweist und reichlich Sekret produziert. Die Inseln sind dagegen im Winter vermehrt, hypertrophiert und scheinen aktiver. Es wurde eine mögliche Umwandlung exokrinen Pankreasgewebes in Inselgewebe am Sommerpankreas diskutiert.

Die histochemischen Reaktionen bestätigen weitgehend die histologischen Befunde.

LITERATURVERZEICHNIS:
=====

ALTMANN, H.W.: Über den Funktionsformwechsel des Kernes im exokrinen Gewebe des Pankreas.- Zeitschrift f. Krebsforsch. Bd. 58, 632-645 (1952)

--- : Zur Morphologie der Wechselwirkung von Kern und Cytoplasma.- KliWo, Heft 13/14, 1955

---, R. MENY: Der Funktionsformwechsel des Zellkerns im exokrinen Pankreasgewebe.- Die Naturwissenschaften, Heft 6, 1-3, 1952

BIERRY, H. et M. KOLLMANN: Activité exocrine du pancréas et îlots Langerhans. Cas de l'hibernation- Zeitschr. C.R. Soc. Biol. 99, 456-459 (1928)

BJÖRKMANN, N., C. HELLERSTRÖM, B. HELLMANN, U. ROTHMAN: Ultrastructure and enzyme histochemistry of the pancreatic islets in the horse. Zeitschr. f. Zellforsch. 59, 535-554 (1963)

BÜCHNER, F., W. OEHLERT, H. NOLTENIUS: DNS, RNS und Protein bei der Regeneration und Kanzerisierung im Experiment.- Dtsch. Med. Wo. 47, 2277-2283 (1963)

CLARK, W.H.: Electron microscope studies of nuclear extrusions in pancreatic acinar cells of the rat.- J. bioph. bioch. Cyt. 7, 345-352 (1960)

CREUTZFELD, W.: Untersuchungen über die Regenerationsfähigkeit des Inselapparates (Pankreasresektion am alloxandiabetischen Hund). Zeitschr. f. Zellforsch. 35, S.47 (1951)

- DEMPSEY, E.W.: The chemical cytologie of endocrine glands.- Rec. Progr. Horm. Res. 3, 127 (1948)
- DISCHE, Z., W. FLEISCHMANN, E. TREVANI: Winterschlaf und Hypoglykämie.- Pflügers Arch. 227 (1931)
- DITTUS, P.: zit. n. ALTMANN
Z. wiss. Zool. A. 155, 40 (1940)
- DOLLEY, D.H.: zit. n. ALTMANN
Amer. J. Anat. 35, 153 (1925)
- DWORKIN, S., H.W. FINNEY: Artificial hibernation in the woodchuck.- Amer. J. Physiol. 80, 75-81 (1927)
- EISENTRAUT, M.: Der Winterschlaf, ein Problem der Wärmeregulation.- Revue Suisse Zool., 1953
- : Der Winterschlaf mit seinen ökologischen und physiologischen Begleiterscheinungen.
Verlag G. Fischer, Jena (1956)
- FERDMANN, D., O. FEINSCHMIDT: Winterschlaf
Erg. Biol. 8, 1-74 (1932)
- FERNER, H.: Das Inselsystem des Pankreas
Georg-Thieme Verlag Stuttgart (1952)
- , W. STOCKENIUS: Cytogenese des Inselsystems beim Menschen.- Zeitschr. f. Zellforsch. 35, S. 147 (1951)

FRESKO, J.R., A. MARSHAK: zit. n. ALTMANN
J. of Biol. Chem. 205, 585 (1953)

HARMÄ, R., P. SOUMALAINEN: Heparinocytes and hibernation in the Hedgehog.
Acta physiol. Scand. 24, 90-95, 1951

HARRIS, H.: Turnover of the nuclear and cytoplasmatic ribonucleic acids in two types of animal cells with some further observations of the nukleolus.- Biochem. J. 73, 362-369, (1959)

--- : The initiation of DNS synthesis in the connectiv tissue cell, with observations of the function of the nukleolus.
Biochem. J. 72, 54-60 (1959)

HELLERSTRÖM, C.: Enzymes Histochemistry of the Pankreatic Islets in the Duck with special Reference to the two types of the cells.
Zeitschr. f. Zellf. 60, 688-700 (1963)

HELLMANN, B., C. HELLERSTRÖM: Oxydative Enzymes in the pancreatic Islets of normal and obese-hyperglycemic mice.
Zeitschr. f. Zellforsch. 56, (1962)

HERTER, K.: Winterschlaf.- Handbuch der Zoologie
Bd. 8, Lieferung 1, 1-60, 1956

HESS, W.R.: Beziehungen zwischen Winterschlaf und

Außentemperaturen beim Siebenschläfer.

Z. vergl. Physiol. 26, 529-536, 1939

HIRSCH, G.C.: Lebendbeobachtung der Restitution des Sekretes im Pankreas.- I. Die Restitution der Granula nach Pilokarpinreizung.
Zeitschr. f. Zellforsch. 15, 1932

--- : Die Lebendbeobachtung der Restitution im Pankreas.- IV. Die Restitution der Drüse als Ganzes nach Pilokarpinreizung. Mit einem Exkurs über synchrone, hemisynchrone und asynchrone Zellarbeit.
Zeitschr. f. Zellforsch. 15, S. 290 (1932)

HRUBAN, Z., SWIFT, H., R.W. WISSLER: Effect of β -3-Thienylalanine on the Formation of Zymogen Granules of Exocrine Pancreas.
J. Ultrastr. Res. 7, 359-372, 1962

JORDAN, H.J.: Allgemeine vergleichende Physiologie der Tiere.- Verl. W. d. Gruyter, 1929

KAYSER, C.: Echanges respiratoires des Hibernantes
Ann. Physiol., Physico. chem. biol. 16, 129-221 (1940)

---, M. ARON: Glandes endocrines dans les hibernants.
Arch. Anat. 33, 21-42 (1950)

KARLSON, K.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1961

- KOBURG, E., B. SCHULTZE: Autoradiographische Untersuchungen mit H-3-Thymidin über die Dauer der DNS-Synthese, der Ruhephase und der Mitose bei proliferierenden Systemen wie den Epithelien des Darmes, des Oesophagus und der Cornea der Maus.- Verh. d. Deut. Ges. f. Path., 103-107, 1961
- KONOPKA, K.: zit. n. ALTMANN.- Schr. Königsberg. gelehrte Ges., Naturwiss. Kl. 7, 13 (1931)
- LANDAU, B., A.R. DAWE: Respiration in the hibernation of the 13-lined ground squirrel.
Amer. J. Physiol. 194, 75-82, 1958
- LEUTHARDT: Lehrbuch der Physiologischen Chemie.
W. de Gruyter Verlag 1961
- LUCIEN, G., Ph.D. CARO: Electron microscopic radioautography of thin sections: The Golgi zone as a site of protein concentration in pancreatic acinar cells.- The J. of biophys. and biochem. Cytologie 10, 37-47, 1961
- LYMAN, C.P., P.O. CHATFIELD: Physiologie of hibernation in mammals.- Physiol. Rev. 35, 403-425, 1955
- MOGLER, K.H.: Das endokrine System des syrischen Goldhamsters unter Berücksichtigung des natürlichen und experimentellen Winterschlafes.- Z. Morph. Ökol. Tiere 47, 267-308 (1958)

- , GRADY, GRISOLA: Thermogenic and adaptive mechanism in hibernation and arousal from hibernation.
Amer. J. Physiol. 199, 1960
- NOBACH, C.R., W. MONTAGNA: Histochemical studies of basophilia, lipase and phosphatase in mammalian pancreas and salivatory glands.
Amer. J. Anat. 91, 343 (1947)
- ODAR, I. : Vergleichende Untersuchungen über Inselorgan und Leber von Siebenschläfern im Wach- und Schlafzustande.
Zeitschr. f. Zellforsch. 41, 351-360, 1955
- OEHLERT, W.: Autoradiographische Untersuchungen zur RNS-Synthese in den verschiedenen Strukturen der Zelle.
Beitr. path. Anat. 124, 311-350, 1961
- PARVIS, V., PRETO et FORNI, S.: Observations sur les lipides du pancréas du triton et leur comparaison avec quelques images de la microscopie électronique.
Bull. Ass. Anat. (Nancy) Nr.113, 1962
- PEARSE, A.G.E.: Histochemistry, theoretical and applied.- J.+B. Churchill LDT, 104 Place, London.
- PERRY, R.P., ERRERA, M.: The influence of nuclear ribonucleic acid metabolism on that of the

nucleus and cytoplásme.

The cell nucleus, p. 24-29, London 1960

- POCHE, R. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Morphologie des Herzmuskels vom Siebenschläfer während des aktiven und lethargischen Zustandes.- Zeitschr. f. Zellforsch. 50, 332-360 (1959)
- RATHS, F. : Über das Verhalten des Blutzuckers in Winterschlaf und Hypothermie beim Hamster (*Cricetus cric.*).- Z. Biol. B. 112, 282-299(1961)
- RIES, E. : Zur Histophysiologie des Mäusepankreas nach Lebendbeobachtung, Vitalfärbung und Stufenuntersuchung.
Zeitschr. f. Zellforsch. 22, 1935
- ROMEIS, B.: Handbuch der histologischen Technik.
15. Auflage, München: Leibniz 1948
- SANDRITTER, W.: Methoden und Ergebnisse der quantitativen Histochemie.- Dtsch. Med. Wo. 86, 2177-2183 (1961)
- SCHMIDT, E.S.G.: Der Einfluß des Winterschlafes, des Megaphenschlafes, des Hungers und verschiedener Kostarten auf die Speicheldrüsen von *myoxus m.*, *erinaceus europaeus* und *mus rattus*.
Zeitschr. f. Zellf. 50, 143-182, 1959
- SEEHOLZER, A.: Beitrag zur qualitativen und quantitativen Histologie des Dialursäurediabetes der

Albinoratte.- Zeitschr. f. Zellforsch. 38,
356-376 (1953)

SHIMIZU, N., T. KUMAMOTO: Histochemical studies on the
glycogen of the mammalian brain.- Anat. Rec.
114, 479-498 (1952)

SLUITER, J.W.: Das Restitutionsproblem in der Pan-
kreaszelle. I. Restitution des Golgiappa-
rates.- Zeitschr. f. Zellforsch. 33, 1944

--- : Das Restitutionsproblem in der Pankreas-
zelle. II. Vitamin C und Golgiapparat.
Zeitschr. f. Zellforsch. 33, 1944

SOUMALAINEN, P.: Winterschlaf des Igels und Enzymtätig-
keit.- Ann. Acad. sc. Fenn. Ser. A, 45,
Nr. 2 (1935)

--- : Winterschlaf des Igels; Vitamin-C-Gehalt.
Skand. Arch. Physiol. 78, 272-282, 1938

--- : Physiologie des Winterschlafes.- Sb. Finn.
Akad. Wiss. 1943, 163-179, 1944

--- : zit. n. HERTER.- Physiologie of Hiberna-
tion.- Proc. Finn. Acad. 5, 1 (1950)

---, E. PETRI: Pancreas in Hedgehog.
Experientia 8, 435 (1952)

STÖCKER, E., W. MAURER, W. ALTMANN: Autoradiographi-
sche Untersuchungen mit H-3-cytidin über

die RNS-Synthese im Nukleolus und Kern
und die Migration der RNS zum Zytoplasma
während des Funktionsformwechsels im
exokrinen Pankreas.- Dtsch. Naturwiss.
82/83 (1961)

STÖCKER, E.: Autoradiographische Untersuchungen zur
Deutung der funktionellen Kernschwellung
am exokrinen Pankreas.
Zeitschr. f. Zellforsch. 57, 47-62 (1962)

--- : Autoradiographische Untersuchungen zur
RNS- und EW-Synthese im nuklearen Funk-
tionsformwechsel der exokrinen Pankreas-
zelle.- Zeitschr. f. Zellforsch. 57,
145-171 (1962)

--- : Autoradiographische Untersuchungen zur
Aminosäure-inkorporation im Nukleolus.
Zeitschr. f. Zellforsch. 58, 1963

TSCHASSOWNIKOW, N.: Über Histogenese der Langer-
hansschen Inseln beim Axolotl.
Zeitschr. f. Zellforsch. 20, S. 619 (1934)

UIBERALL, H.: Winterschlaf
Pflügers Archiv 234, 78-97 (1934)

VAUGHAM, P. HAMON: Initial stages of intermediary
glucose catabolism in the hibernator and
nonhibernator.- Amer. J. Physiol. 201,
S.217, 1961

WARSHAWSKY, H., C.P. LEBLOND, M.D., B. DROZ, M.D.:
Synthesis and migration of Proteins in the
cells of the exocrine pancreas as revealed
by specific Activity determination from
radioautographs.- Journal of cell
Biology, 16 (1963)

ZIMNY, M., R. GREGORY: High energie phosphates
during hibernation and arousal in the
ground squirrel.- Amer. J. Physiol. 195,
1958.

NACHWORT:

Zum Abschluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. med. G. Petry für die Überlassung des Themas herzlich danken sowie für alle Ratschläge, die er mir während der Anfertigung der Arbeit freundlich erteilt hat.

LEBENS LAUF:

Am 25. März 1939 wurde ich als Sohn des Studienrates Heinz Keuser und seiner Ehefrau Käthe, geb. Tophoven, in Ratingen geboren.- Ich hatte noch zwei Geschwister. Meine Schwester war 18 Monate älter als ich und verstarb im Jahre 1941; mein Bruder ist 1940 geboren. Seit 1943 ist mein Vater als Soldat in Rußland vermißt.

Ostern 1946 wurde ich in die Katholische Volksschule Ratingen aufgenommen. Nach bestandener Aufnahmeprüfung besuchte ich dann von Ostern 1950 an das Städtische Gymnasium Ratingen. Hier erhielt ich am 6. März 1959 das Zeugnis der Reife.

Mein Interesse an den Naturwissenschaften führte mich vom SS 1959 bis zum SS 1960 zunächst an die naturwissenschaftliche Fakultät der Philipps-Universität in Marburg. Ich studierte Mathematik und Physik. Im WS 1960/61 begann ich mit dem Studium der Medizin in Innsbruck und setzte es im SS 1961 in Marburg fort. Dort bestand ich nach dem SS 1961 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem SS 1962 die Ärztliche Vorprüfung. Im WS 1963/64 ging ich zur Universität Düsseldorf und bestand dort am 29. Januar 1966 das Medizinische Staatsexamen. Seit dem 1. April 1966 bin ich an dem Städtischen Krankenhaus Rheydt als Medizinalassistent tätig.

Im SS 1964 wurde ich in die Bischöfliche Studienförderung Cusanuswerk aufgenommen.

Seit April 1964 bin ich mit Frl. Dr. med. Erika Deppe verheiratet.

Meine medizinischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

in Marburg: Brück, Bücher, Dimroth, Drawert, Gedigk,
Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser, Huber, Kessel,
Lang, Löhr, Lübbers, Mahr, Marx, Neubauer, Niessing,
Overbeck, Petry, Schmid, Schölmerich, Schwaiger,
Seidel, Siegert, Siess, Stein, Stender, Walcher,
Wendt, Würtele.

in Innsbruck: Muth, Sauser, Schröcksnadel, Wenze.

in Düsseldorf: Baumgartl, Bay, Custodis, Derra,
Dibbelt, Elert, Gänshirt, Gedicke, Gehrman, Gerhard,
Gillmann, Greither, Gremmel, Große-Brockhoff, Haase,
Haïke, Hansen, Idelberger, Ippen, Irmer, Kiesselbach,
Klinke, Koch, Loogen, Manz, Meessen, Meyer zum
Gottesberge, Mürtz, Oberdisse, Panse, Flester,
Poche, Pothmann, Sack, Schadewaldt, Schweitzer,
Trube-Becker, Vieten, Wetzels, Wild.

